

1997. – V. 43. – P. 687–688.

5. Новгородская, Я.И. Уровни гомоцистеина и показатели пула свободных серосодержащих соединений в плазме крови и печени крыс на фоне острого введения морфина гидрохлорида в различных дозах / Я. И. Новгородская, Е. М. Дорошенко, М. Н. Курбат // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 45, № 1. – С. 47–50.

ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Дорошенко Е.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Актуальность. Исследование метаболического дисбаланса при сердечной недостаточности актуально для расшифровки патогенетических механизмов метаболических расстройств, поиска диагностических и прогностических маркеров её прогрессирования и эффективности терапии, оптимизация методов метаболической коррекции. Среди биохимических сдвигов, выявляемых у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов, высока частота нарушений обмена свободных аминокислот – предшественников биологически активных соединений (гормонов, медиаторов), участвующих в регуляции функции сердца [1]. Продемонстрирована возможность влияния на метаболизм ароматических аминокислот, в том числе аминергические механизмы, с помощью введения серосодержащих соединений, а у пациентов с ИБС – снижение уровня гомоцистеинемии введением триптофана [2]. Известна также роль нарушений превращений серосодержащих аминокислот, в том числе гипергомоцистеинемии, при ишемии миокарда [3].

Цель: исследовать пул свободных аминокислот и низкомолекулярных серосодержащих соединений в крови при экспериментальной недостаточности кровообращения (НК).

Методы исследования. НК моделировали путем наложения на брюшную аорту выше места отхождения почечных артерий нихромовой спирали диаметром 1 и 0,7 мм [4]. После операции животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде 13 недель. Использовано 75 белых крыс-самцов гетерогенной популяции исходной массой тела 140-200 г. Свободные аминокислоты определяли в хлорнокислых экстрактах плазмы крови методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией и детектированием по флуоресценции [5]. Гомоцистеин (Hcy) и другие аминотиолы определяли методом ВЭЖХ после восстановления ТСЕР и предколоночной дериватизации SBD-F с детектированием по флуоресценции [5].

Сравнения групп проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок с учетом сравнения дисперсий, достоверность при

парных сравнениях проверяли тестом Манна-Уитни, при сравнении трех и более групп применяли тест Краскелла-Уоллиса. Для выявления значимости отдельных показателей в пуле исследуемых соединений в группах использовали пошаговый дискриминантный анализ.

Результаты и их обсуждение. Через 13 недель после сужения просвета брюшной аорты до 0,7 мм развивалась выраженная гипертрофия сердца (увеличение относительной массы на 43%, $p < 0,0001$).

Группы животных с НК имели более низкий уровень таурина (Tau) и высокий – цистатинина (Ctn) по отношению к ложнооперированному контролю (табл. 1). НК приводила к повышению уровня Cys по отношению к ложнооперированному контролю, гомоцистеина (Hcy) – по отношению у интактному и ложнооперированному контролю, повышались также уровни гамма-глутамилцистеина (gGluCys) и глутатиона (GSH). После наложения спирали диаметром 1 мм повышался уровень цистеинилглицина (CysGly) по отношению к интактному контролю.

Таблица 1 – Концентрации свободных аминокислот и серосодержащих соединений в плазме крови крыс при экспериментальной недостаточности кровообращения (13 нед), мкМ, среднее \pm средняя ошибка среднего

	Интактный контроль n=8	ложноопер. контроль n=8	спираль 1 мм n=7	спираль 0,7 мм n=8
Tau	204,85 \pm 18,10	221,11 \pm 11,76	139,1 \pm 14,4*†	163,8 \pm 12,03†
Ctn	0,255 \pm 0,022	0,290 \pm 0,036	0,52 \pm 0,100*†	0,66 \pm 0,133†
Cys	48,502 \pm 4,168	40,532 \pm 4,399	76,97 \pm 13,49†	60,42 \pm 7,63†
Hcy	5,890 \pm 0,544	6,005 \pm 0,379	10,66 \pm 1,93*†	9,77 \pm 0,59*†
CysGly	0,942 \pm 0,136	1,051 \pm 0,140	1,479 \pm 0,141*	1,051 \pm 0,092
gGluCys	5,823 \pm 0,404	5,196 \pm 0,645	6,694 \pm 0,391	7,20 \pm 0,38*†
GSH	27,73 \pm 1,384	21,543 \pm 2,592	26,265 \pm 1,932	41,40 \pm 4,91*†
Asn	30,631 \pm 0,878	33,023 \pm 1,635	33,309 \pm 1,780	35,278 \pm 1,592*
3MHis	7,048 \pm 0,199	10,776 \pm 0,838*	7,264 \pm 0,318†	8,574 \pm 0,580*†
Gly	339,28 \pm 17,80	389,71 \pm 32,16	259,6 \pm 15,36*†	297,82 \pm 14,40†
bAla	2,080 \pm 0,107	2,885 \pm 0,112*	1,932 \pm 0,214†	2,097 \pm 0,263†
Val	98,92 \pm 2,71	103,84 \pm 4,90	95,85 \pm 4,64	112,17 \pm 4,61*
Ile	47,31 \pm 1,71	38,27 \pm 8,40	43,97 \pm 1,83	55,78 \pm 2,34*
Leu	82,34 \pm 1,90	92,87 \pm 5,00	77,18 \pm 3,72†	92,84 \pm 4,16*
Lys	187,56 \pm 4,44	216,95 \pm 12,71*	244,16 \pm 12,24*	222,97 \pm 9,76*

Примечание – * $p < 0,05$ по отношению к контролю;
† $p < 0,05$ по отношению к ложнооперированному контролю

При НК (спираль 0,7 мм) были выше контроля уровни аспарагина, 3-метилгистидина, АРУЦ и лизина. По отношению к ложнооперированным животным снижались уровни бета-аланина, глицина, 3-метилгистидина и глутамата. Это может означать снижение протеолиза мышечных белков.

При пошаговом дискриминантном анализе пула проанализированных показателей были выявлены существенные различия структуры пула

аминокислот в группах (рис. 1). Величина лямбда Уилкса 0,00021, $p < 0,001$ свидетельствует о высокой дискриминации групп.

Корень 1 характеризует различия контроля и опытной группы со спиралью 1 мм, в меньшей степени, 0,7 мм; с его величиной коррелировали уровни таурина, 3-метилгистидина, гистидина, гамма-глутамилцистеина, цистатионина; корень 2 – различия группы с НК (спираль 0,7 мм) с другими группами. С его величиной коррелировали уровни Ctn, gGluCys, валина и аспарагина, относительная масса сердца. Следовательно, наиболее значимые эффекты НК наблюдаются в показателях пула серосодержащих соединений.

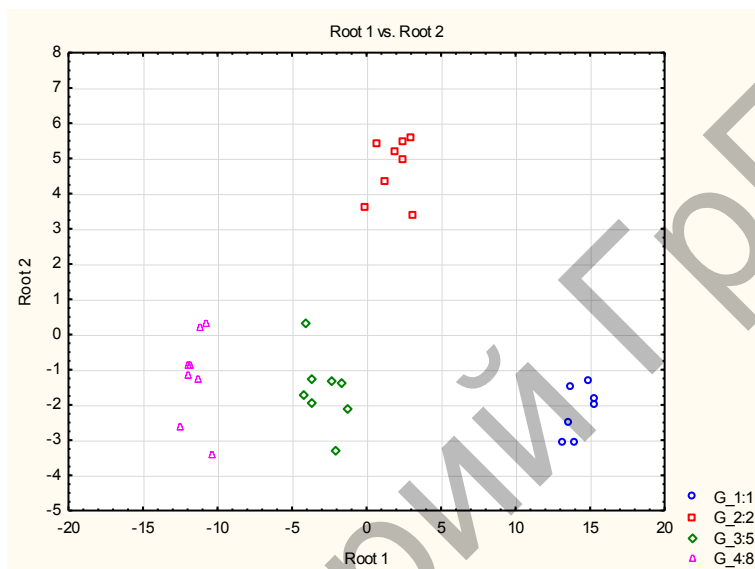


Рисунок 1. – Расположение реализаций на плоскости двух главных компонент.
Обозначения групп: G_1 – спираль 1 мм, G_2 – НК (спираль 0,7 мм), G_3 – интактный контроль, G_4 – ложнооперированный контроль.

Выводы. Экспериментальная НК вызывает аминокислотный дисбаланс в плазме крови, включающий гипергомоцистеинемию, снижение уровней гистидина и метилгистидинов, таурина при неизменном уровне предшественников и на фоне активного транссульфурирования, активацию гамма-глутамильного цикла и обогащение пула аминокислот с разветвленной углеводородной цепью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metabolite profiling identifies pathways associated with metabolic risk in humans / S. Cheng [et al.] // *Circulation*. – 2012. – V. 125, N. 18. – P. 2222-2231.
2. Характеристика обмена триптофана и серосодержащих аминокислот в плазме крови, тромбоцитах больных ИБС с желудочковыми нарушениями ритма и ХСН / Е. М. Дорошенко [и др.] // *Актуальные проблемы медицины*. Мат. конф. 22 янв. 2013 г. – Гродно: УО «ГрГМУ», 2013. – В 2-х частях. Ч. 1. – С. 231–235.
3. Moderate hyperhomocysteinemia provokes dysfunction of cardiovascular autonomic system and liver oxidative stress in rats / R. H. Mendes [et al.] // *Auton. Neurosci.* – 2014. – V. 180. – P. 43-47.

4. Коган, А. Х. Новая простая методика сужения почечных и других артерий у мелких лабораторных животных в хроническом эксперименте / А. Х. Коган // Бюлл. эксп. биол. и медицины. – 1961. – № 1. – С. 112–115.

5. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-556.

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ПУРИНЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ АДРЕНАЛИНОВОМ МИОКАРДИТЕ

Дорошенко Е.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Актуальность. Метаболический дисбаланс при сердечно-сосудистой патологии включает в себя нарушения обмена серосодержащих аминокислот и метаболически сопряженных с ними соединений. Обмен серосодержащих аминокислот, в частности, S-аденозилметионинзависимое метилирование, сопряжен с превращениями пуринов [1]. Синтез аденозина эндотелиальными клетками может отражать уровень трансметилирования, в том числе метилирования ДНК [2]. Для оценки метаболических нарушений при патологии сердца нам представляется адекватной модель аденозинного миокардита (АМ), поскольку метод его воспроизведения стандартизован и обеспечивает практически необратимое поражение сердечной мышцы у крыс. Данное исследование актуально для поиска маркеров прогрессирования патологии сердца, а также новых методов метаболической коррекции.

Цель – охарактеризовать пул свободных аминокислот, пуринов и низкомолекулярных серосодержащих соединений в крови при экспериментальном остром аденозинном миокардите и его коррекции введением триптофана и комбинации аминокислот и пиридоксальфосфата.

Методы исследования. Крысам-самцам вводили аденолин 0,5 мл 0,1% раствора однократно внутривентриально [3]. Начиная с 8-х суток опыта животным опытных групп в течение 7 сут внутривентриально вводили триптофан (Trp) 80 мг/кг в сутки или композицию (суточные дозы): таурин 150 мг/кг, Trp 80 мг/кг, аргинина 245 мг/кг, цинка диаспартата 25 мг/кг, дополненную пиридоксальфосфатом (ПАЛФ), вводимым внутривентриально в дозе 25 мг/кг (далее – композиция). Последняя является вариантом композиции «Трифарг» [4], в которой было увеличено содержание Trp, так как для его дозы 100 мг/кг показано выраженное влияние на аминокислотный пул сердца при алкогольной кардиомиопатии [5]. Животных забивали через 12 ч после последнего введения. Свободные аминокислоты определяли в хлорнокислых экстрактах плазмы крови методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией и